Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Herr Professor Dr. W. Frey

Die Beziehungen des Reticulumendothels zum Umsatz des Nichthämoglobineisens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinæ
der Universität Bern

vorgelegt von

ALFRED IMHOLZ
Bütschwil (Kt. St. Gallen)

ST. GALLEN 1941

BUCHDRUCKEREI OSTSCHWEIZ AG ST. GALLEN

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Herr Professor Dr. W. Frey

Die Beziehungen des Reticulumendothels zum Umsatz des Nichthämoglobineisens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinæ
der Universität Bern

vorgelegt von
ALFRED IMHOLZ
Bütschwil (Kt. St. Gallen)

ST. GALLEN 1941

BUCHDRUCKEREI OSTSCHWEIZ AG ST. GALLEN

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. W. Frey von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 10. Juli 1940.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. J. Klaesi.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern
gewidmet

Die Kenntnisse der Lehre über den Eisenstoffwechsel haben sich in der letzten Zeit wesentlich erweitert, und zwar sowohl in Hinsicht auf die Resorption, Verteilung und Ablagerungsmöglichkeiten dieses für den Organismus so wichtigen Stoffes (Arbeiten von Starkenstein und seiner Schule), als auch und hauptsächlich in bezug auf die Bedeutung des Eisens für die Hämoglobinsynthese und für das Leben der Zelle.

Die Untersuchungen Warburgs haben gezeigt, daß das Eisen eine wichtige und unersetzliche Rolle bei der Zelloxydation und daher auch bei der Gewebsatmung spielt. Dieses Eisen ist für die Übertragung des Sauerstoffes vom Hämoglobin zum Zellsubstrat nötig und hat daher nichts mit dem Hämoglobineisen zu tun. Das Eisen der Nahrung findet also zum Teil für die Bildung des Blutfarbstoffes, zum Teil für die Unterstützung der cellulären Atmung und für andere katalytische Vorgänge Verwendung. Wie *Starkenstein* betont, kommt das Eisen in kolloidaler Form in den Organismus, gelangt alsbald in die Milz und wird dort im reticuloendothelialen System gespeichert, ohne reduziert zu werden. Ein Teil des Eisens geht in die Leber und wird dort in zweiwertiges Ferroeisen reduziert. Das Ferroeisen kreist dann im Organismus, wird zum Teil von der Leber wieder abgefangen und durch den Darm ausgeschieden, dagegen kann es als solches nicht in der Milz abgelagert werden. *Starkenstein* unterscheidet ein inaktives Ferroeisen, das für die Hämoglobinbildung im Knochenmark nötig ist, und ein aktives Ferroeisen, das der Organismus für seine katalytischen Prozesse benötigt.

Neben dem Hämoglobineisen, also derjenigen Eisenfraktion, die im Hämoglobin enthalten ist, müssen wir ein aktives Gewebseisen, ein Reserveeisen, das hauptsächlich als Depot in der Milz und Leber abgelagert ist, und ein zirkulierendes Nichthämoglobineisen, das sowohl für die Funktion des Knochenmarkes als auch für diejenige des Gewebes notwendig ist, unterscheiden.

Wie *Barkan* zeigen konnte, gibt es im Blut (sowohl in den Erythrocyten als auch im Serum) eine Eisenfraktion, die nur indirekt mit dem Hämoglobineisen zu tun hat, und die er wegen ihrer Extraktionseigenschaften als «leicht abspaltbares Eisen» bezeichnet hat.

Wie es scheint, soll dieses leicht abspaltbare Eisen eine bestimmte Einheit darstellen: *Barkan* hält es für eine Zwischenstufe im Abbauvorgang des Hämoglobins in Bilirubin. Von klinischer Seite her haben sich *Heilmeyer, Thoenes* und *Aschaffenburg, Vannotti* u. a. mit der Frage des zirkulierenden Nichthämoglobineisens beschäftigt. *Heilmeyer* ist hauptsächlich der Eisenfraktion

des Serums nachgegangen und hat dabei gefunden, daß der Spiegel des «Serumeisens» konstant ist, dieser ist ferner von folgenden Faktoren abhängig; Eisenzufuhr und Eisenausscheidung durch den Darm, Eisenbedürfnis des Knochenmarkes und der Gewebe und Blutabbau.

Das zirkulierende Eisen (sei es Barkan-Eisen, sei es Serum-Eisen) ist also eng mit dem Mechanismus der Blutmauserung verbunden. Starke erythropoetische Tätigkeit im Knochenmarke verlangt größere Eisenmengen, dabei rimmt dessen Blutserumspiegel gewöhnlich ab. Vermehrte Blutzerstörung führt zu einer starken Zunahme des zirkulierenden Eisens, so daß wir letzten Endes annehmen müssen, daß die Werte des zirkulierenden Nichthämoglobineisens zum Teil von der *Tätigkeit des Reticulumendothels* abhängig sind.

Diese Frage ist schon von einigen Autoren erörtert worden; so berichten z. B. *Thoenes* und *Aschaffenburg* von einer Abnahme des Serumeisengehaltes bei der Schädigung des Riticuloendothels infolge einer Diphtherieintoxikation und durch Metallkolloide. Diese Wirkung wird von den Autoren derart erklärt, daß die Diphtherieintoxikation die Bildung derjenigen Stoffe hemmt, die zur Bewerkstelligung des Blutabbaues im Reticuloendothel gebildet werden.

Bei der vorübergehenden Ausschaltung des Reticulums durch Thorotrast konnten die Autoren eine deutliche Herabsetzung des Serumeisengehaltes unmittelbar nach der Injektion feststellen, eine Herabsetzung, die neuerdings auch von *Barkan* 24 Stunden nach der Blockierung festgestellt wurde. Nach der ersten Abnahme folgt im allgemeinen 48 Stunden später eine Eisenzunahme *(Thoenes* und *Aschaffenburg)*.

Bei täglich während einer Woche erfolgten Thorotrastverabreichung beobachtet *Barkan* keine wesentliche Eisenschwankung mehr.

Alle diese Tatsachen sprechen deutlich dafür, daß eine Schädigung des Reticulums den Spiegel des zirkulierenden Nichthämoglobineisens zu verändern vermag und da diese Eisenfraktion, wie hauptsächlich *Barkan, Heilmeyer, Thoenes, Aschaffenburg* und *Vannotti* zeigten, einen zur Klärung des Hämoglobinumsatzes und der Knochenmarksfunktion klinisch besonders wichtigen Faktor darstellt, habe ich mir die Aufgabe gestellt, dieser Frage experimentell noch näher zu treten.

Das Reticulumendothel spielt bei dem Hämoglobinumsatz eine wichtige Rolle, es besorgt zum großen Teil den Abbau der roten Blutkörperchen und kann bei der pathologischen Hämolyse im kreisenden Blute, wie *Du Bois* und *Eppinger* bewiesen haben, die Reste der zerstörten Blutzellen phagocytieren. Ich habe oben auf die Wirkung des Reticulums bei dem Eisenumsatz hingedeutet, der Chromogenanteil des Blutfarbstoffes steht ebenfalls in sehr engem Zusammenhang mit ihm, da gerade in diesem Zellsystem die Trennung des Eisens vom Pigment zustande kommen soll.

So hat in der Tat *Natali* beobachten können, daß nach der Blockierung des Reticulums mit Kollargol die normale Umwandlung des Hämoglobins in Hämosiderin nach einer intravitalen Hämolyse versagt.

Im Knochenmark muß das Reticulum nicht nur Eisen und Chromogen abfangen und ablagern, sondern auch diese Bestandteile den Erythroblasten zur Hämoglobinsynthese weitergeben. Diese Funktion ist analog derjenigen, die die Reticulumzelle in der Leber auszuüben hat, und die darin besteht, die abgespaltenen Hämoglobinkomponenten zur Bilirubinbildung der Leberzelle abzugeben. Den Weg, den die Hämoglobinkomponenten bis zum Ort der Synthese sehr wahrscheinlich zurücklegen müssen, ist in den interessanten Versuchen von *Sommerfeld* und von *Kadruka* dargestellt worden. *Sommerfeld* beobachtete, daß längere Zeit (500 Tage) nach der intravenösen Tuscheverabreichung die Tuschepartikelchen im Knochenmark in viel stärkerer Konzentration gespeichert sind, als unmittelbar nach der Injektion. *Kadruka* konnte die Verschiebung des injizierten Thorotrast von der Leber zum Knochenmark röntgenologisch darstellen.

In den Untersuchungen im Gebiete des Pigmentstoffwechsels ist *Vannotti* auf Grund experimenteller Erörterungen zur Annahme gekommen, daß die Prophyrinbildung im Knochenmarke bei der Bleiintoxikation die Folge einer Dissoziation der Mitarbeit zwischen Erythroblast und Reticulumzelle bei der Hämoglobinsynthese darstellt. Dadurch wird die Verwertung des Eisens im Hämoglobinmolekül gehemmt und es entsteht ein eisenloses Hämoglobin, also ein Porphyrin.

Im Anschluß an diese Versuche und an diejenigen über den Eisenstoffwechsel bei den Anämien *(Vannotti)* habe ich systematisch den *Einfluß der Blockierung des Reticulums auf den Eisenstoffwechsel bei der Bleiintoxikation* verfolgt.

Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt:

Am Kaninchen verfolgte man zuerst systematisch bei der akuten und chronischen Blockierung des Reticulums den Kurvenverlauf des Nichthämoglobineisens, des Hämoglobins und der Erythrocyten. In weiteren Versuchen wurde zur Ausschaltung immer größerer Teile des Reticulums die Splenektomie vor der Blockierung vorgenommen und schließlich in einer dritten Reihe von Untersuchungen wurde der Einfluß der Ausschaltung des reticuloendothelialen Systems bei der Bleivergiftung verfolgt.

Die Blockierung geschah durch wiederholte intravenöse Injektionen von Thorotrast, Kollargol und kolloidalen eisenfreien Farbstoffen. Das Eisen wurde nach der neuen verbesserten Methode von *Barkan* mittels dem dafür geeichten Stufenphotometer im Blut bestimmt. (Die Bestimmung des Serumeisens war bei unseren wiederholten Eisenbestimmungen nicht möglich, da wir sonst zu große Blutmengen hätten benützen müssen.)

Auszüge aus unseren Versuchsberichten

Versuchstier Nr. 70

Datum	*Hämoglobin* %	*Erythrocyten* %	*Nichthämoglobineisen* *im Blut* mg-%	*im Knochenmark* mg-%
23. 4. 1. Injektion	85	5,8	0,7	
27. 4. 2. „				
30. 4. 3. „				
5. 5. 4. „	70	4,5	0,55	
8. 5. 5. „				
11. 5. 6. „				
14. 5. 7. „				
18. 4. 8. „				
21. 5. 9. „	80	4,3	0,7	
24. 5. 10. „				
29. 5. 11. „	85	4,8	1,1	
1. 6. 12. „				
4. 6. 13. „	92	5,3	0,75	
7. 6. 14. „				
17. 6. 15. „	90	5,2	1,0	
21. 6. 16. „				
27. 6. Tötung des Tieres	90	5,0	0,65	1,82

Kein Porphyrin weder im Urin noch im Blut. Spuren im Knochenmark (normal) und in der Leber.

Versuchstier Nr. 51

Datum	*Hämoglobin* %	*Erythrocyten* %	*Nichthämoglobineisen* *im Blut* mg-%	*im Knochenmark* mg-%
24. 4.	105	6,8	1,2	
26. 4. Splenektomie				
28. 4. 1. Injektion				
1. 5. 2. „				
5. 5. 3. „	90	5,1	1,7	
9. 5. Tötung d. Tieres	90	4,0	0,85	

Versuchstier Nr. 85

Datum	Hämoglobin %	Erythrocyten %	Nichthämoglobineisen im Blut mg-%	Nichthämoglobineisen im Knochenmark mg-%
28. 4.	80	4,7	1,25	
29. 4. Splenektomie				
3. 5. 1. Injektion				
8. 5. 2. „				
11. 5. 3. „				
14. 5. 4. „	90	5,2	1,8	
18. 5. 5. „				
21. 5. 6. „	88	5,1	2,1	
24. 5. 7. „				
28. 5. Tötung d. Tieres	100	5,4	1,4	3,5

Normale Porphyrinverhältnisse in den Organen und in der Ausscheidung.

Versuchstier Nr. 21

Datum	Hämoglobin %	Erythrocyten %	Nichthämoglobineisen im Blut mg-%	Nichthämoglobineisen im Knochenmark mg-%
29. 4.	80	4,9	0,95	
30. 4. Splenektomie				
5. 5. 1. Injektion				
9. 5. 2. „				
12. 5. 3. „	83	4,3	1,15	
18. 5. 4. „				
21. 5. 5. „	80	4,2	1,9	
24. 5. 6. „				
29. 5. 7. „	90	3,7	1,0	
1. 6. 8. „				
4. 6. 9. „	95	5,2	1,2	
7. 6. 10. „				
17. 6. 11. „	100	5,4	1,0	
21. 6. 12. „				
22. 6. 13. „				
23. 6. 14. „				
24. 6. 15. „	95	3,9	0,65	
25. 6. 16. „				
28. 6. 17. „				
29. 6. 18. „				
30. 6. Tötung des Tieres	75	3,2	0,35	5,2

Keine Vermehrung des Porphyrins in den Organen und im Urin.

Versuchstier Nr. 43

Datum	*Hämoglobin* %	*Erythrocyten* %	*Nichthämoglobineisen* *im Blut* mg-%	*Nichthämoglobineisen* *im Knochenmark* mg-%
26. 5.	100	5,3	1,2	
27. 5. Splenektomie				
29. 5. 1. Injektion				
3. 6. 2. „				
8. 6. 3. „				
11. 6. 4. „				
14. 6. 5. „	100	5,5	1,9	
18. 6. 6. „				
21. 6. 7. „	102	5,5	1,4	
24. 6. 8. „				
29. 6. 9. „	100	5,7	1,2	
30. 6. 10. „				
1. 7. 11. „				
2. 7. 12. „	90	4,5	0,92	
3. 7. 13. „				
4. 7. 14. „	80	3,5	0,55	
5. 7. 15. „				
7. 7. 16. „	80	3,7	0,75	
8. 7. 17. „				
9. 7. 18. „				
10. 7. 19. „				
11. 7. 20. „	75	3,2	1,2	
17. 7. 21. „	60	3,0	0,7	
22. 12. Tötung d. Tieres	90	4,34	0,52	1,6

Keine Vermehrung der Porphyrinausscheidung, normaler Porphyringehalt der Organe.

Versuchstier Nr. 88

Datum	*Hämoglobin* %	*Erythrocyten* %	*Nichthämoglobineisen im Blut* mg-%	*Nichthämoglobineisen im Knochenmark* mg-%
1. 5.	90	4,9	1,25	
2. 5. Splenektomie				
12. 5.—29. 6. regelmäßig 0,3—0,5 g Bleicarbonat per os täglich				
25. 5.	80	4,2	1,6	
im Urin starke Porphyrinvermehrung, vereinzelte basophile Tüpfelungen in den Erythrocyten				
29. 5.			1,5	
17. 6.	63	3,4	1,2	
im Urin immer starke Porphyrinausscheidung				
21. 6. 1. Injektion				
22. 6. 2. „				
23. 6. 3. „				
24. 6. 4. „	67	2,5	1,0	
28. 6. 5. „				
29. 6. 6. „				
die Bleiverabreichung wird unterbrochen. Immer viel Koproporphyrin im Urin				
30. 6. 7. Injektion	70	3,8	1,25	
1. 7. 8. „				
2. 7. 9. „				
3. 7. 10. „				
5. 7. 11. „				
6. 7. 12 „	55	2,8	0,6	
leichte Abnahme der Porphyrinausscheidung im Urin				
7. 7. 13. Injektion				
10. 7. 14. „				
12. 7. 15. „				
16. 7. das Tier wird getötet	60	3,0	0,8	3,3

In den Zonen des Knochenmarkes, die blockiert sind, beträgt das Eisen 6,2, in den freien Zonen 4,5. Starke Porphyrinvermehrung im Knochenmark, Blut, Urin. Der Porphyringehalt ist in den blockierten Markteilen stärker vermehrt als in den anderen.

Versuchstier Nr. 20

Datum	Hämoglobin %	Erythrocyten %	Nichthämoglobineisen im Blut mg-%	Nichthämoglobineisen im Knochenmark mg-%
6. 7.	80	4,7	1,0	
7. 7. 1. Injektion				
8. 7. 2. „				
10. 7. 3. „	70	4,2	0,8	
12. 7. 4. „				
Von diesem Tag an bekommt das Tier regelmäßig 0,5 g Bleicarbonat täglich				
20. 7.	60	3,5	0,7	
8. 8. Tötung des Tieres	50	2,8	0,5	

Keine Vermehrung des Porphyrins weder im Blut noch in den Organen.

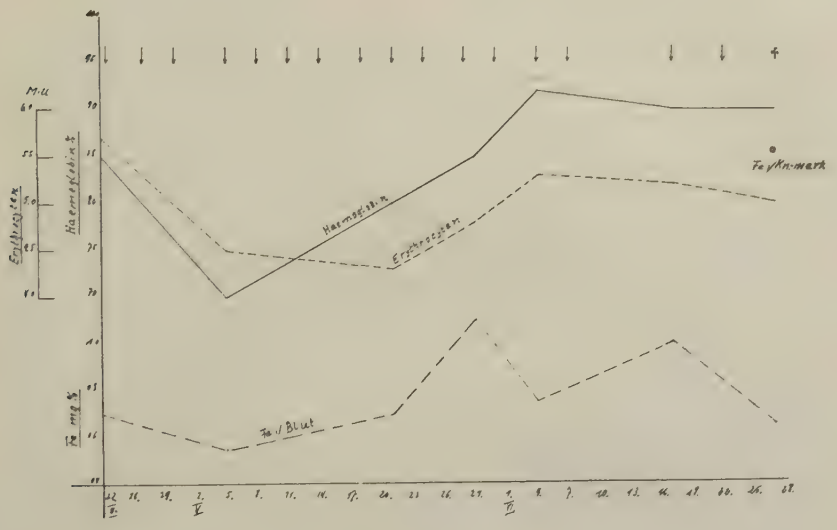
Erörterung unserer Versuche

Das Versuchstier Nr. 70 zeigt den typischen Kurvenverlauf einer während langer Zeit wiederholten Verabreichung von Thorotrast. Nach vier Injektionen im Verlauf von 14 Tagen ist eine deutliche Abnahme der Erythrocyten und des Blutfarbstoffes von 5,8 bezw. 85 % Hb auf 4,5 und 70 % Hb zu beobachten, das Bluteisen sinkt dementsprechend, wiederholt man aber die Thorotrastinjektionen in regelmäßigen Abständen, so nehmen, während die Zahl der Erythrocyten sich nur langsam und träge erhöht, die Hämoglobinwerte zu, die Eisenwerte im Blute zeigen eine deutliche Zunahme und bleiben in der Höhe (Abb. 1).

Die histologischen Untersuchungen der Leber und Milz weisen eine starke Hypertrophie des reticuloendothelialen Systems auf, in ihnen sind Reste der gespeicherten Substanzen ersichtlich.

Der Mechanismus der systematischen chronischen Verabreichung (15 Injektionen) von blockierenden Substanzen kann folgendermaßen erklärt werden: Nach einer einmaligen Injektion kommt es, wie *Thoenes* und *Aschaffenburg* betonen, zu einer rasch vorübergehenden Senkung des Bluteisens mit nachträglicher Erholung des-

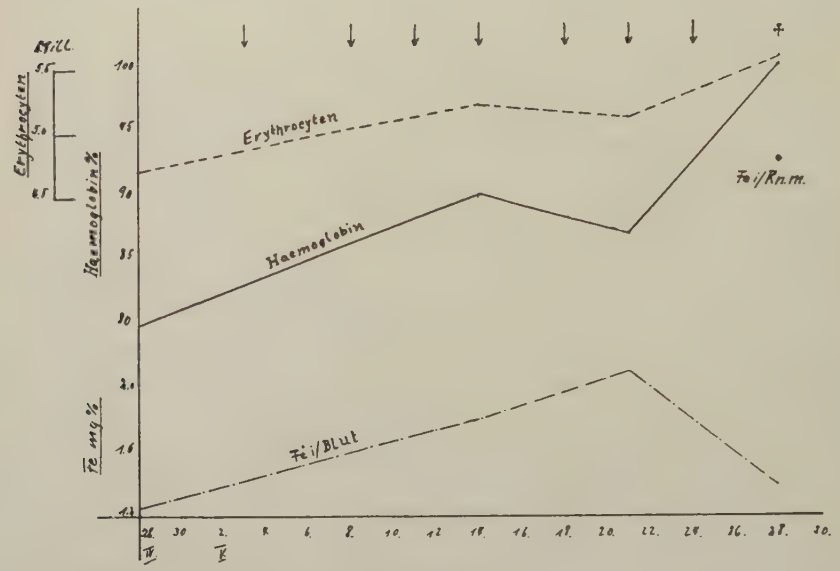
Abb. 1. Versuchstier Nr. 70. Blockierung des Reticulums mit wiederholten Injektionen von blockierenden Stoffen (die Pfeile entsprechen den Einspritzungen).



selben (48 Stunden später). Wird aber weiter Thorotrast injiziert, so kommt es, Hand in Hand mit der ausgedehnten Blockierung, zu einer deutlichen Ausschaltung des Reticulums. Die normale abbauende Tätigkeit dieses Systems wird auf diese Weise gehemmt, damit senkt sich im Blut der Eisenpiegel, das Knochenmark wird ebenfalls in seiner Tätigkeit gehindert und eine Anämie setzt ein. Werden jetzt die Thorotrastinjektionen weiter verabreicht, so kommt es zu einer Reizung des Reticulums, hauptsächlich in der Milz und Leber, wogegen das Knochenmark, das, wie oben erwähnt, träge und später reagiert, weiter unter dem hemmenden Einfluß des Thorotrastes steht. Die Folge davon ist eine deutliche Mobilisierung von Eisen, eine rasche Zunahme von Hämoglobin und eine langsame Steigerung der Erythrocytenzahl, die, solange noch Eisen mobil gemacht werden kann, andauert. Die Abnahme des zirkulierenden Eisens führt wieder zur Stabiliserung der Blutwerte. Das Knochenmark enthält nur noch dreifach größere Eisenmengen als das Blut, d. h. die Depots in diesen Organen sind weitgehend erschöpft (Abb. 1).

Dieser typischen Kurve stehen andere gegenüber, die gewisse Abweichungen aufweisen (diese beruhen hauptsächlich auf der Ausdehnung und Intensität der Blockierung usw.).

Abb. 2. Versuchstier Nr. 84. Blockierung des Reticulums nach vorhergegangener Splenektomie.



Diese Versuche zeigen aber, daß mit der Verabreichung von Thorotrast und ähnlichen blockierenden Substanzen nicht nur eine Hemmung, sondern oft auch eine Reizung des Reticulums zustande kommt und daß quantitative und qualitative Unterschiede im Speicherungsvermögen dieses Systems bestehen, indem zur Zeit, wo das Knochenmark noch seiner partiellen Blockierung unterworfen ist, das Reticulum der Milz und der Leber schon in Hypertrophie begriffen ist.

Nach diesen Überlegungen versuchte ich das Reticulumendothel in seiner Ausdehnung zu reduzieren, um eine stärkere Blockierung des Knochenmarkes hervorzurufen. Ich wollte damit untersuchen, ob eine ausgesprochene Schädigung des Reticulums in diesem Organ zu einer Dissoziation der normalen Hämoglobinsynthese, ähnlich wie bei der Bleivergiftung führt, in anderen Worten, ob damit eine Vermehrung der Porphyrinbildung im Knochenmark hervorgerufen werde.

Ich berichte hier ausführlich über diese *zweite Reihe* von Versuchen:

Wenn die Splenektomie vorhergegangen ist, verlaufen die Kurven des Eisens und der Blutkomponenten bei der Blockierung anders als ohne Splenektomie.

Die Kurve des Eisens zeigt während 2—3 Wochen eine regelmäßige Steigerung. Die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte bleiben während dieser Zeit in der Höhe, um dann aber rasch und auffallend stark abzunehmen (Abb. 2). Diese Erscheinung ist sehr wahrscheinlich darin zu suchen, daß nach der Splenektomie das Thorotrast und die anderen blockierenden Stoffe direkt an der Leber und sehr wahrscheinlich im Knochenmark abgelagert werden. In der Tat zeigt die histologische Untersuchung in dieser Versuchsgruppe eine auffallend starke Blockierung des Reticulums im Knochenmark. Es muß daher angenommen werden; daß mit dieser Versuchsanordnung einerseits das wichtigste Organ für den Blutabbau und für die Ablagerung des Eisens entfernt, und anderseits eine rasche partielle Ausschaltung des reticuloendothelialen Systems im Knochenmark bewerkstelligt wurde. Hiermit wurde der Abbau von Blutkörperchen vermindert und damit eine der Hauptquellen des Eisenverbrauches versperrt. Das Eisen nimmt daher im Blut zu. Die Zahl der Erythrocyten bleibt eine Zeitlang (2—3 Wochen) ziemlich konstant auf der normalen

Abb. 3. Versuchstier Nr. 21. Langdauernde und intensive Blockierung des Reticulums nach vorhergegangener Splenektomie.

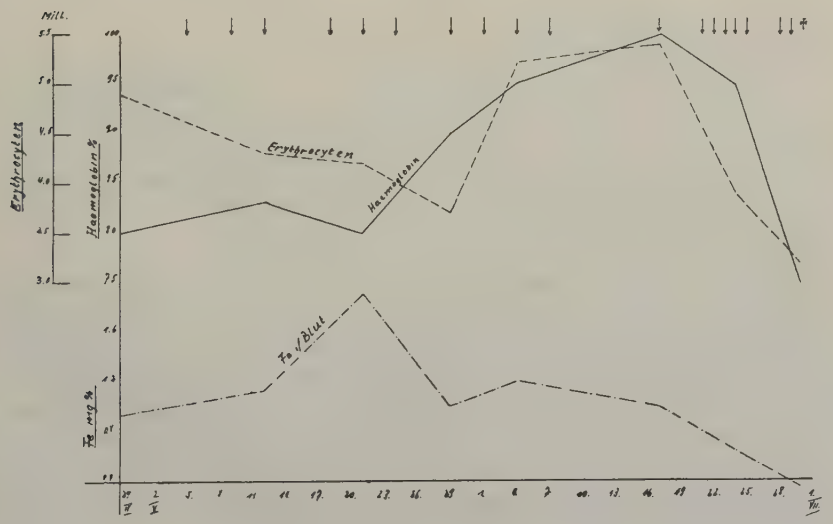


Abb. 4. Versuchstier Nr. 43. Langdauernde und intensive Blockierung des Reticulums nach vorhergegangener Splenektomie. Wiederherstellung der Knochenmarkstätigkeit nach langdauernder Unterbrechung der Blockierung.

Höhe, um dann aber der Ausschaltung des Knochenmarkes entsprechend rapid abzunehmen. In einigen Versuchen setzt diese Anämie sehr rasch ein. Wird die Blockierung in großen Intervallen und mit kleinen Mengen vorgenommen, dann kommt es vorwiegend zu einer gewissen Reizung des Reticulums in der Leber und im Knochenmark und die Folge davon ist eine gewisse Steigerung der Blutwerte (Erythrocyten und Hämoglobin).

Geht die Blockierung weiter, dann tritt mit dem Sturz der Eisenwerte im Blut eine sehr schwere tödliche Anämie auf (Abb. 3). Unterbricht man die Thorotrastinjektionen, dann erholt sich das Tier manchmal etwas und die Anämie kann unter der Tätigkeit der noch funktionsfähigen Knochenmarkzellen langsam aber sogar vollständig verschwinden (Abb. 4).

In dieser Gruppe von Versuchen habe ich systematisch die Ausscheidung von Porphyrin durch den Urin und den Porphyringehalt der Organe hauptsächlich des Knochenmarkes untersucht. Wie oben erwähnt, wollte ich nachprüfen, ob die Bleiwirkung auf das Knochenmark, die ich mir gewissermaßen ähnlich derjenigen einer Dissoziation des Systems: Erythroblasten-Reticulum vorgestellt hatte, einer Blockierung des Reticulums durch das Metall entspreche. Ich stellte mir daher die Aufgabe, nachzuprüfen, ob eine diffuse, langanhal-

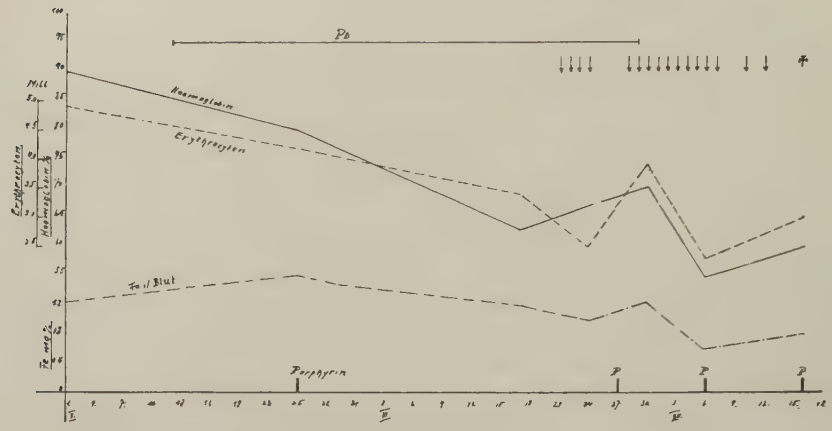
tende Blockierung des Reticulums zu einer abnormen Porphyrinproduktion führt. Alle diese Untersuchungen erwiesen sich jedoch als negativ. Auch bei der schwersten und ausgedehntesten Ausschaltung des Reticulums im Knochenmarke kam es nicht zu einer vermehrten Porphyrinbildung (in keinem meiner Versuche). Diese Beobachtung spricht dafür, *daß die Bleiwirkung auf die erythropoetischen Organe nicht derjenigen einer Blockierung des Reticulums gleichkommt.* Es handelt sich vielmehr um einen komplizierteren Mechanismus, der sich nur in einer Hemmung des Eisenverbrauches, nicht aber in einer Zuflußverhinderung der Chromogene für die Bildung des Porphyrinringes im Knochenmark äußert. Zum Verständnis dieses Vorganges sei noch an die Anschauung *Macallums* über die Bildung des Hämoglobins im Erythroblast erinnert, wonach die eisenhaltige Kernsubstanz der unreifen roten Blutzellen die Übertragung des Eisens zum Chromogen besorgt.

Es wäre damit nicht ausgeschlossen, daß das Blei die eisentransportierende Tätigkeit des Erythroblastenkernes direkt schädigt. Bei der Blockierung (Versuche *Natalis)* schalten wir dagegen, wie wir oben gesehen haben, die Reticulumtätigkeit sowohl im Bereich des Eisen- wie des Chromogenanteils aus. So ist auch verständlich, daß es bei unseren Versuchen nach Ausnützung aller Reserven des Knochenmarkes zu einer rapid auftretenden, oft lebensgefährlichen Anämie kommt.

Nachdem nun die Eisen- und Pigmentverhältnisse im Knochenmarke bei einer ausgedehnten, aber nicht totalen Ausschaltung des Reticulums (eine völlige Ausschaltung dieses Systems ist nicht möglich) genügend geklärt waren, sollte in einer dritten Versuchsreihe das Verhalten der Porphyrinbildung bei der Bleiintoxikation während der Ausschaltung des Reticulums studiert werden. Ich habe hier das Thorotrast sowohl vor, während als auch nach der Bleiintoxikation verabreicht. Dabei zeigten sich folgende Resultate:

Wird nach der Splenektomie das Tier mit Blei (perorale Zugabe von Bleiacetat) vergiftet (Versuchstier Nr. 88), dann sehen wir eine typische progrediente Abnahme des Hämoglobins und der Erythrocytenzahl und eine gewisse Eisenvermehrung im Blut. Diese letztere ist, wie wir sahen, nach der Splenektomie eine regelmäßige Erscheinung. Die Anämie ist ohnehin bei der Bleivergiftung ein typisches Symptom. Interessant scheint mir, daß es sich hier im Gegensatz zu der Anämie bei der Reticulumblockierung um eine stärkere Abnahme des Hämoglobins im Verhältnis zur Erythrocytenverminde-

Abb. 5. Versuchstier Nr. 88. Blockierung des Reticulums nach vorhergegangener Vergiftung mit Blei. Starke Porphyrinausscheidung im Urin.

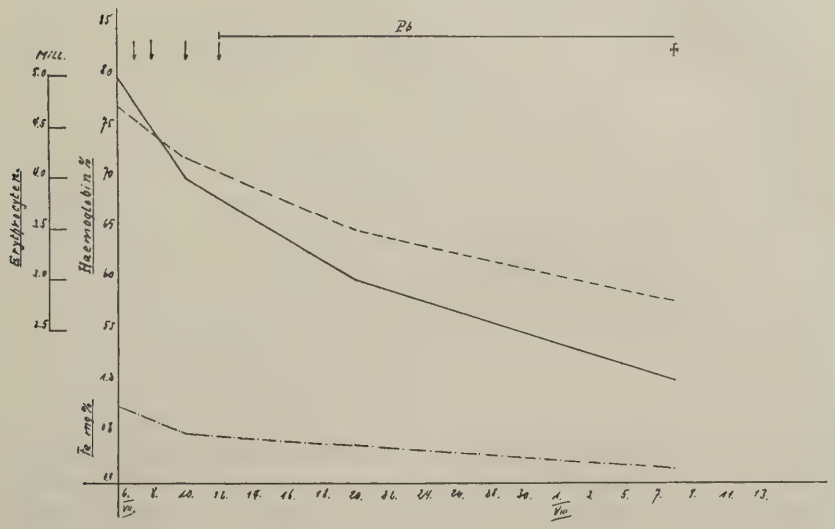


rung handelt. Gleichzeitig mit der Anämie tritt eine starke Porphyrinausscheidung durch die Nieren und den Darm auf. Wird jetzt noch dazu Thorotrast intravenös verabreicht, sieht man die schon beobachtete kurzdauernde Erscheinung der Reticulumreizung, die von einer neuen Abnahme aller Werte im Blute gefolgt ist. Interessanterweise nimmt die Porphyrinausscheidung nach der Reticulumausschaltung eher ab, bleibt aber gegenüber der Norm weiter stark erhöht (Abb. 5). Die Organe zeigen eine starke Porphyrinvermehrung, hauptsächlich das Knochenmark, das am meisten Porphyrin im Bereich derjenigen Abschnitte, in welchen die Blockierung lokalisiert ist, enthält.

Die Ausschaltung des Reticulums durch Thorotrast vermag also nicht die Porphyrinbildung zu hemmen, sie kann höchstens eine leichte Verminderung derselben verursachen.

Wird das Tier nach vorhergehender Blockierung mit wiederholten Thorotrastinjektionen, mit Blei vergiftet (Versuchstier Nr. 20), so sehen wir in der Periode der Reticulumausschaltung die typische Abnahme der Erythrocyten, des Hämoglobins und des Resteisens. Diese Abnahme wird immer deutlicher, wenn eine Bleivergiftung vorausgeht. Dieses Fortschreiten der Anämie ist als Erscheinung der Bleiintoxikation ohne weiteres verständlich, auffallend ist nur, daß der Eisenspiegel im Blute, der sonst bei der Bleiintoxikation fast regel-

Abb. 6. Versuchstier Nr. 20. Die Bleivergiftung folgt der Reticulumblockierung. Die Porphyrinausscheidung bleibt aus.



mäßig deutlich erhöht ist (Vannotti), bei der vorhergehenden Reticulumblockierung eher abnimmt (Abb. 6). Auf Grund eingehender Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei der Bleiintoxikation hatte *Vannotti* die Hypothese aufgestellt, daß der erhöhte Eisenspiegel im Blute und Serum einer Hemmung des Eisenverbrauches durch das mit Blei veränderte Knochenmark zuzuschreiben sei.

Die Wirkung des Bleies entspricht aber nicht, wie wir vorstehend sahen, derjenigen einer Reticulumblockierung im Knochenmark. Sie ist also nicht derjenigen des Thorotrastes gleichzustellen, die Eisenwerte beider Versuche sind daher nicht miteinander vergleichbar. Die Kombination von Reticulumausschaltung und folgender Bleivergiftung hat neben der auffallenden Erniedrigung des Eisens im Blute noch einige wichtige Tatsachen zutage treten lassen, nämlich das Fehlen einer Porphyrinbildung sowohl im Knochenmark als auch in den anderen Organen des Versuchstieres.

Wir sind daher gezwungen anzunehmen, *daß die vorhergehende Ausschaltung des Reticulums die typischen Erscheinungen der Bleiintoxikation, d. h. Porphyrinbildung im Knochenmark und Erhöhung des Resteisenspiegels im Blute hemmt.*

Diese wichtige Beobachtung findet ihre Erklärung in der Tatsache, daß durch die Reticulumblockade das Blei nicht mehr zu den Knochenmarkzellen herantreten kann. Blutbild und Eisenkurve sollten sich dann wie bei der einfachen Blockierung des Reticulums verhalten, das trifft aber nicht ganz zu, da sowohl Eisen wie Blutwerte immer weiter abnehmen. Auch nicht zu erklären wäre die Erscheinung von basophilen Tüpfelungen in den Erythrocyten bei unseren Versuchstieren nach Blockierung und Bleivergiftung. Bei den oben erwähnten Versuchen über Eisenumsatz und Bleiintoxikation kam *Vannotti* zum Schlusse, daß das Metall zu einer Störung der Zusammenarbeit zwischen Reticulumzelle und Erythroblast im Knochenmark führt, indem das Eisen nicht mehr zur Mutterzelle des Erythrocyten gelangen kann. Zu dieser Störung des Eisentransportes innerhalb des Knochenmarkes kommt bei der vorhergehenden Blockierung die Hemmung der normalen Blutmauserung dazu, das Knochenmark bekommt daher weder Eisen noch Chromogen zur Hämoglobinbildung und die porphyrinbildende Wirkung des Bleies ist damit ausgeschaltet. Wenn das Blei dagegen schon seine Wirkung auf das Knochenmark entfaltet hat, vermag eine nachträgliche Thorotrastbehandlung die ursprüngliche Bleiporphyrinbildung nicht völlig zu hemmen, wohl aber sie zu vermindern. In diesem Falle hat sich das Blei sowohl im Knochenmark als auch in der Leber fest verankert, die histologische Untersuchung weist eine deutliche diffuse Schädigung des Leberparenchyms auf, wogegen bei der vorhergehenden Blockierung des Reticulums die Leber histologisch nicht das Zeichen einer Bleischädigung zeigt. Das Thorotrast übt damit gewissermaßen einen Schutz gegen den schädlichen Einfluß des Metalles aus. Eine andere ebenfalls plausible Erklärung unserer Ergebnisse wäre, daß die vorhergehende Blockierung des Reticulums die schädliche Wirkung des Bleies auf die eisentransportierende Tätigkeit des Erythroblastenkerns hemmt.

Die oben erwähnten Versuchsergebnisse zeigen uns, wie komplex die Regulation der Hämoglobinbildung ist und heben die Tätigkeit des Knochenmarkreticulums als Aufnahmeorgan des zirkulierenden Nichthämoglobineisens für eine weitere Übertragung desselben zum Erythroblasten hervor. Der Eisenspiegel im Blut und Serum ist danach in strenger Abhängigkeit sowohl von der Knochenmarksfunktion als auch von der Ablieferungsmöglichkeit des gesamten reticuloendothelialen Systems. In analoger Weise verhält sich auch der Chromogenanteil des Hämoglobins, der gewissermaßen auch von der Tätigkeit des Reticulums abhängt.

Zusammenfassung

Klinische sowie experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, daß die Menge der Eisenfraktion des Blutes und des Serums, die nicht dem Hämoglobin angehört, zum Teil von der Knochenmarkstätigkeit abhängen muß. Im Anschluß an *Vannotti's* Untersuchungen über die Pigment- und Eisenfrage haben wir versucht, experimentell an die Beziehungen des reticuloenthelialen Systems zum Umsatz des Nichthämoglobineisens im Hinblick auf die Hämoglobinbildung näher heranzutreten.

Wir sind dabei so vorgegangen, daß wir den Eisenspiegel im Blute, das Hämoglobin und die Erythrocytenzahl im Tierversuch nach wiederholten Injektionen von eisenfreien reticulumblockierenden Substanzen systematisch verfolgt haben.

Eine einmalige Schädigung dieses Systems führt nach *Thoenes* und *Aschaffenburg* sowie nach *Barkan* und nach eigenen Versuchen zu einer rasch vorübergehenden Senkung des Spiegels des zirkulierenden Eisens, wird aber nach kurzen Intervallen das Reticulum wieder geschädigt, so nimmt die blutabbauende Tätigkeit dieses Systems ab und der Abnahme der Hämolyse folgt die Abnahme des Resteisens. Mit der Injektion von kolloidalen Farbstoffen und von Thorotrast wird aber das Reticulum nicht nur ausgeschaltet, sondern es kann bei der Wiederholung solcher Injektionen auch zu einer Reizung und zu einer Hypertrophie des Reticulums kommen, die bald zu einer Steigerung des Blutabbaues, also zu einer Eisenerhöhung und daher zu einer Begünstigung der Erythropoese führt.

Die Ausschaltung des Reticulums geht nicht in allen Organen mit gleicher Intensität vor sich, das Knochenmark bleibt im allgemeinen anfangs verschont und so versteht man, daß der Eisenumsatz bei der Blockierung zuerst von der veränderten Funktion des Milz- und Leberreticulums abhängt. Die partielle Ausschaltung des Knochenmarkreticulums gelang uns erst bei einer Blockierung nach vorhergegangener Splenektomie. Es war uns damit möglich, das Knochenmark unter teilweiser Vernichtung seines Aufnahmesystems, von seinen Versorgungsorganen zu isolieren und dadurch das wichtigste Verbrauchsorgan des Eisens gewissermaßen außer Funktion zu setzen. Die Folge davon war zuerst eine Steigerung des zirkulierenden Eisens und später eine rasch zunehmende Anämie. Diese schwere Anämie liefert uns den Beweis, daß das Knochenmark durch die Blockierung seines Reticulums die Fähigkeit, weiter Hämoglobin zu bilden, ver-

liert. Wir fragten uns daher, ob auf die Hemmung der Eisenzufuhr, das Knochenmark mit der Bildung eines eisenlosen Blutpigmentes wie das Porphyrin reagieren könne. Alle Untersuchungen zeigten dabei das Fehlen einer Porphyrinvermehrung, ein Zeichen also, daß das Knochenmarkreticulum nicht nur den Eisen-, sondern auch zum Teil wenigstens den Chromogenumsatz zur Hämoglobinsynthese besorgt.

Diese Tatsache veranschaulicht, daß die Bleiwirkung auf das Knochenmark nicht derjenigen einer Blockierung des Reticulums dieses Organes gleichkommt. Bei der Bleivergiftung beobachtet man eine gewisse Steigerung des Eisenspiegels im Blut und Serum, ferner die Bildung größerer Mengen Porphyrin im Knochenmark und das Auftreten einer progredienten Anämie. Diese Tatsachen sprechen sehr dafür, daß das Blei den normalen Eisenumsatz, nicht aber denjenigen des Chromogens stört. Das Eisen kann nicht mehr zur Hämoglobinsynthese gebraucht werden, wogegen das Chromogen zur Bildung des Porphyrinringes und daher eines eisenlosen Hämoglobins, d. h. des Phorphyrins, weitere Verwendung findet. Die genannten Erscheinungen könnten auch folgendermaßen erklärt werden: Das Blei entfaltet seine Wirkung direkt auf den Erythroblasten, indem es die vom Erythroblastenkern normalerweise besorgte Übertragung des Eisens zum Chromogen bei der Hämoglobinsynthese schädigt. Der Erythroblast würde danach nicht mehr befähigt sein, das Eisen in den Porphyrinring einzuführen.

Zu dieser Frage scheinen schließlich unsere zwei letzten Versuchsgruppen von Interesse zu sein. Blockiert man mit Thorotrast ein mit Blei vorher vergiftetes Tier, so sehen wir eine gewisse Abnahme der ursprünglich stark vermehrten Porphyrinproduktion; der Eisenspiegel, der unter der Bleiwirkung erhöht ist, sinkt, während die Anämie sich dem Grad der Blockierung entsprechend verhält. Durch die vorhergehende Verabreichung von Blei und Verankerung dieses Metalls in den Organen kommt es also zu den typischen Bleisymptomen, die durch die hinzutretende Blockierung zum Teil vermindert werden. Wird aber die Blockierung des Reticulums vor der Bleivergiftung vorgenommen, dann setzt eine rasch fortschreitende Anämie mit konstanter Resteisenabnahme ein, wobei auffallenderweise die für die Bleiintoxikation so charakteristische Porphyrinbildung im Knochenmark ausbleibt. Die Sperre, die die Reticulumblockierung auf den Zufluß von Eisen und Chromogen für die Bildung des Blutpigmentes ausübt, neutralisiert die toxische Wirkung des Bleies im Knochenmark. In diesem Falle wird nicht nur der Eisen-, sondern

auch der Chromogenumsatz gehemmt, und die Folge davon ist das Ausbleiben der Porphyrinproduktion im Erythroblast und das Auftreten einer rasch einsetzenden Anämie. Die Blockierung des Reticulums verhindert das Eindringen des Bleies bis zum Erythroblasten, die toxische Wirkung dieses Metalles auf die Kernsubstanz kommt folglich nicht zustande.

Dem Knochenmarkreticulum muß daher die wichtige Aufgabe der Bereitstellung von Eisen und zum Teil auch von Chromogen für die Blutfarbstoffbildung zugeschrieben werden. Das Knochenmarkreticulum steht damit in direkter funktioneller Verbindung einerseits mit der Kernsubstanz des Erythroblastes, die die Einführung des Eisens in das eisenlose Chromogen besorgt, und anderseits mit dem übrigen Reticulumsystem, um zusammen den Umsatz des Blutfarbstoffs quantitativ und qualitativ zu steuern. Dem zirkulierenden Eisen, d. h. derjenigen Eisenfraktion des Blutes, die nicht dem Hämoglobinmolekül angehört, kommt in medizinisch-klinischer Hinsicht als empfindlicher Indicator der Knochenmarkstätigkeit und des Zusammenspiels von Erythropoese und Blutabbau Knochenmark, Milz- und Lebersystem) eine immer klarere Bedeutung in bezug auf das Verständnis des Hämoglobinumsatzes zu.

Schriften-Verzeichnis

Barkan G.: Klinische Wochenschrift, 1938 I, S. 671.

Barkan G. und O. Schales: Hoppe-Seylers Z., 1937, S. 248, 96; 1938, S. 253, 83.

Du Bois A.: Physiologie et physiopathalogie du système reticuloendothélial. Paris: Masson & Co., 1934.

Heilmeyer L. und K. Plötner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer, 1937.

Natali C.: Zeitschrift experiment. Medizin, 1925, S. 47, 233.

Starkenstein E. und H. Weden: Klinische Wochenschrift, 1928, I/II, S. 217, 864, 1220.

Thoenes F. und R. Aschaffenburg: Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Berlin: S. Karger, 1934.

Vannotti A.: Verh. schweiz. naturforsch. Gesellschaft, 1936, S. 362.
Verh. dtsch. Ges. inn. Medizin, 1937, S. 241.
Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Berlin: Julius Springer, 1937.

Vannotti A. und H. Markwalder: Zeitschrift experiment. Medizin, 1939, S. 105, 1.

Curiculum vitæ

Am 17. Juni 1912 wurde ich in Bütschwil, Kanton St. Gallen, geboren, wo ich später auch die Primarschule besuchte. Nach Absolvierung der Gymnasien in Appenzell und Stans erlangte ich dort 1933 die Matura.

Die vorklinischen Studien begann ich in Freiburg (Schweiz) und legte dort nach zwei Semestern die erste propædeutische Prüfung ab. Nach drei weitern Semestern in Bern erreichte ich 1936 das zweite Propædeuticum. Die klinischen Semester verbrachte ich ebenfalls in Bern, mit Ausnahme des Wintersemesters 1936/37 in Wien.

Das Staatsexamen bestand ich in Bern im Herbst 1939.